

特集：環境と日常生活

「環境ホルモン物質」の低用量影響を考える

関 澤 純

徳島大学総合科学部自然システム物質科学

(平成18年5月25日受付)

(平成18年6月14日受理)

はじめに

「内分泌かく乱化学物質」という考えが提起され、これまで毒性学的に注目度が低かった分野の研究が大きく進むきっかけを与えたと同時に、次世代への影響がきわめて低用量で発現する可能性（低用量影響問題）が指摘され多くの人々に未解明の有害影響への不安と関心を誘起した。このため内分泌かく乱化学物質は、環境科学や毒性研究に関わる人々以外に広く関心と呼んだが、国内で「内分泌かく乱化学物質」の同義語として使われた「環境ホルモン物質」という言葉は明確に科学的な定義がされず用いられたため混乱を招き、その余波はまだ続いている。内分泌かく乱化学物質が従来の毒性評価で認められた無毒性量よりもさらに低い投与量で影響があるとする「低用量影響」問題も関係して、わが国では試験管内のエストロゲン活性の検出だけで「環境ホルモン」の危険性を論じる研究者は少なくない。

他方、「環境ホルモン」をめぐる一時期の大騒ぎについて批判的に論ずる向きもあるが、環境や化学分野の専門家の中には生体の制御メカニズムについて十分な理解をもたず、したがって問題の本質を見ずに社会的な発言をされる方もおられる。しかし内分泌攪乱化学物質の問題は以下に記すように、毒性学と化学物質の安全性評価、さらには生体の発達とその制御の分子メカニズムからヒトにおける有害な影響の蓋然性についてより深く考察を進め、リスクの可能性を推測する上で重要なきっかけを与えたというべきである。

筆者は2003年まで国立医薬品食品衛生研究所において20年以上にわたり化学物質の安全性評価に関わる国際協力（国際化学物質安全性計画：IPCS=International Programme on Chemical Safety）に関わり、化学物質のリスク評価の研究を進めてきた。その間を含め厚生労働科

学研究ほかにおいて、内分泌かく乱化学物質の「低用量影響」の検討を進めてきたので、その成果の一部を紹介する。

1. 「低用量影響」問題へのいくつかの国際的な対応

従来、有害性を示す多くの物質（遺伝子障害性を持つ物質は別とされている）については、用量を下げてゆけば毒性が見られなくなる濃度（閾値）があり、動物試験で見られたこの濃度を無毒性量（NOAEL）として、これに十分な安全係数を適用してヒトの許容量が求められてきた（図1）。

しかし内分泌かく乱化学物質は通常の毒性試験で検出される閾値よりも低用量で、生体に有害影響を及ぼす可能性が指摘され（図2）、毒性評価原則の基本が問われた。同時に影響ありとするデータに再現性が見られないため、低用量影響の証拠の確からしさと試験の信頼性が疑われた。

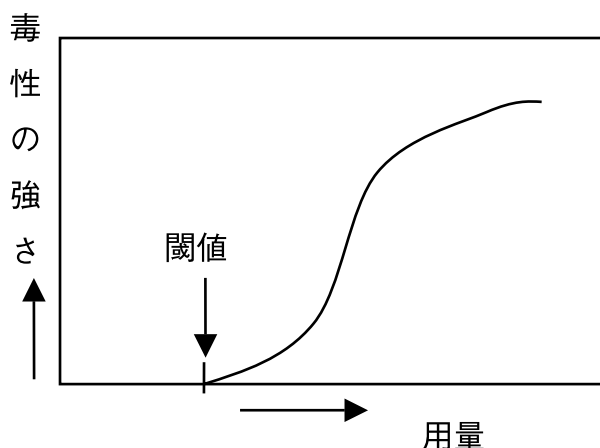


図1 閾値がある場合の毒性試験結果の例

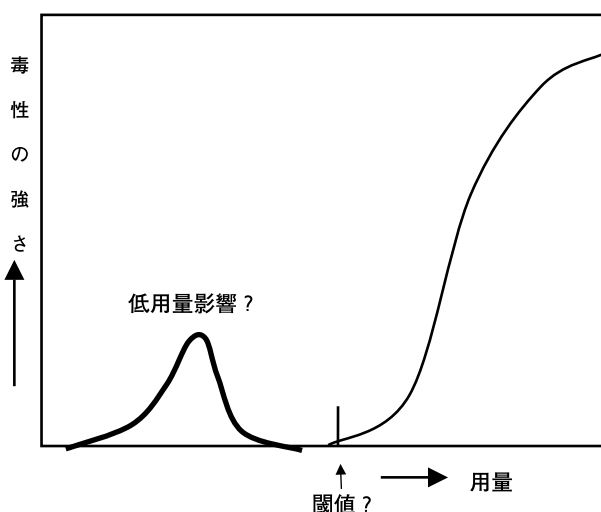


図2 通常の毒性試験における閾値以下の濃度（低用量）での反応の可能性を示す模式図

このため2000年に米国国家毒性試験計画（NTP: National Toxicology Program）は、低用量影響評価ワークショップを開催¹⁾し、低用量影響を「ヒトの通常の暴露の範囲、または米国環境保護庁が採用している生殖・発生毒性評価の標準試験法で一般に使用される用量よりも低い用量で起こる生物学的変化」と定義した。

ワークショップでは、低用量による健康影響についてもっとも多く報告があるビスフェノール A (BPA)、BPA 以外の環境中エストロゲン物質と Estradiol、アンドロゲンと抗アンドロゲン物質、生物学的因子と試験条件、統計解析と用量・反応モデルの5つの作業班を設け検討した。検討の中でBPAの低用量影響については、NTPの長期毒性試験で観察された体重減少が見られた最小影響量5 mg/kg 体重以下での影響を低用量影響と考えることと定義した。ここで、(A)哺乳動物の研究で得られた生殖・発生エンドポイントについてBPAが低用量影響を示す実験的証拠の強さはどの程度か？(B)BPAが低用量影響を示さないことを証明する実験的証拠の強さはどの程度か？など、7課題について検討した。

(A)の課題については、vom Saalら²⁾のグループの研究など信頼できると認められたBPAの低用量影響の報告がいくつかある。しかしいくつかの研究では、証拠は1種類の用量レベルおよび少数の報告に限定されており、曝露時期、測定された生物学的エンドポイント、それらの機能的意味、またそれらの感度に関する証拠の特異性・一貫性・強さに関する一般化は難しい。他方、Tylら³⁾の研究、Emaら⁴⁾の研究では非常に多くのエンドポイン

トを用いたラットでの多世代試験がなされ、一部のBPA投与群に統計学的に有意な変化が認められたが、これらの観察結果は不規則な用量・反応を示し数値を群間の体重差について補正すると除外されるエンドポイントが多かったことから、多岐に渡るエンドポイントの観察における単なる偶然の変動を表しているにすぎないと考えられた。(B)の課題については、GLP（優良試験所指針）に沿って実施されBPAの低用量影響の不在を証明する多数の研究があり、先にあげたTylとEmaの二つの多世代試験と、vom Saalの研究の1つを正確に再現するため計画された研究を含む非常に大規模な3つの研究が含まれる。これらの研究は一貫性が高く、結論は適正な統計解析により裏付けられておりBPAの影響が存在しないことを確認した。総合すると作業班が特に注目に値すると考えたこれらの研究の長所と統計学的解析力によってもBPAの低用量影響の証拠は見つからなかった。これらの検討の結果、NTP作業班は低用量影響の生物学的な蓋然性を認めたが、毒性学的な意義と試験の再現性については今後さらに検討が必要とする数百頁の報告書をまとめた¹⁾。

2001年に欧州でもより小規模な同様のワークショップが開かれたが「低用量影響」問題の最終的な決着は見られなかった。

IPCSは2002年に国際的な専門家グループの協力により内分泌攪乱化学物質に関する科学的評価の視点を提供する報告書⁵⁾をまとめ、筆者は厚生労働省による翻訳・紹介を支援した。IPCSの専門家グループは、内分泌かく乱自体は有害影響とはみなされない（“endocrine disruption is not considered a toxicological end point per se”）が、有害な影響につながるかも知れない機能上的変化とした。さらにホルモン活性を持つさまざまな物質（Hormonally Active Substances: HAS）と内分泌かく乱化学物質（Endocrine Disrupting Chemicals: EDC）を概念上明確に区別すべきことを指摘したが、このことは議論に混乱を持ち込まないために非常に重要である。

以下にIPCS報告からいくつかの要点を記す。まず内分泌かく乱作用を検討する基礎として、視床下部・脳下垂体・副腎皮質軸、視床下部・脳下垂体・生殖腺軸、視床下部・脳下垂体・甲状腺軸という内分泌系の連関、内分泌系の発生段階におけるプログラミング、性ステロイドホルモンの非生殖系への影響、内分泌系におけるクロストークの存在もあり、個々の化学物質の性ホルモン作用が直ちに生殖系への影響につながるほど単純ではない

とし、化学物質による発生および生殖毒性、神経毒性あるいは免疫毒性の検出と作用機作について紹介している。しかし内分泌系の機能が短期また長期にわたる代謝過程の調節に重要かつ広範囲に及ぶ役割を果たし、成長（骨形成／再生を含む）や、腸・心血管・腎臓の機能やストレスに対する反応と同様に、栄養、行動、発生過程の内分泌系による制御、ホルモン分泌の過剰や不足など内分泌系の乱れは疾病を引き起こし、その影響は様々な異なる器官や機能に及び、時には体の衰弱、生命の危険をもたらすことはありうる。このような観点から内分泌作用をもつ環境化学物質（アゴニストあるいはアンタゴニスト）がもたらす危険の可能性は深刻とも考えられるが、ヒトや野生生物がそのような化学物質にさらされても、暴露される量、期間、時期に大きく依存し必ずしも内分泌系に関係したかく乱が臨床的に現れるとは限らない。

欧州連合食品科学諮問委員会はBPAのリスク評価に、非常に過大なワーストケースシナリオにより、体重70kgの成人の場合、ワインから0.5mg/人/日、缶詰の食品から0.1mg/人/日の合計0.6mg/人/日（0.0086mg/kg体重/日）が一般消費者の曝露量と推定した⁶⁾。リスクの評価では、従来の発達毒性試験からはBPAは発達毒性物質とは認められないが、低用量での影響の有無に関し現時点では証拠的に不確実であるので今後さらに情報収集と試験を継続する必要ありとした。欧州連合食品科学諮問委員会⁷⁾はBPAのラット3世代試験³⁾における無毒性量5mg/kg体重/日に種差、個体差のそれぞれ10ずつ、および低用量影響の不確実性について5の合計500の不確実性係数をあてはめて0.01mg/kg体重/日を暫定耐容摂取量とした。

野生生物への影響については低濃度の有機錫への曝露によるある種の巻貝のインボセックスと呼ばれる現象や有機塩素系農薬のDDT代謝物であるDDEによる鳥卵殻の薄化などの事例などその蓋然性を証明する相当確かな証拠が蓄積しつつあるが、北海におけるアザラシの大量死とその体内に蓄積したPCBや有機錫による免疫抑制の関連などについては状況証拠しかなく、汚染と影響の関係は必ずしも明確ではない。人で見られているさまざまな事象とその原因については、精子数の経年的な減少など影響の有無の蓋然性までを含め内分泌作用をもつ環境化学物質への曝露と影響の関係は明確ではないとした。筆者を含むIPCS、EU（欧州連合）、OECD（経済協力開発機構）、US EPA（アメリカ環境保護庁）の専門家グループは内分泌かく乱化学物質を含む環境中の化学物

質による野生生物への影響と人の健康への影響のリスクを統合的に検討する新しい枠組みを検討しており国際トキシコロジー学会ほかで紹介している⁸⁾。従来、健康分野と環境分野は独立に研究を進めてきた。有機スズとDDTでは、野生生物でそれぞれインボセックスと卵殻形成不全が観察され、げっ歯類ではそれぞれ免疫影響と神経毒性が問題とされた。しかし健康への影響と野生生物で観察された現象が一見関連なく見えても、背景にある生物学的なメカニズムや曝露のあり方を検討すると共通する点や異なる点があり、統合的に検討することでリスクの背景を解明し有効な対応につながりうる。

2．国内での低用量影響の生物学的蓋然性の検討

ホルモン様活性を示す物質が低用量で影響を示すがより高用量でその影響が見られないという現象は多く観察される。この影響が可逆的なもので、生体にとり有害な事象に結びつかないならば問題とはならない。しかしながら生物の発達段階の特定の感受性が高い時期（臨界期）に特定の化学物質（ジエチルベスチルベストロールなど）に曝露されると後の段階（たとえば思春期）になって腫瘍が多く見られるという現象がある。このように特定時期の曝露により有害な事象が生起する可能性は、受容体発現のダウンレギュレーションやクロストークという生体内の制御機構の存在により、従来の慢性毒性試験では検出できない場合がありうる。

厚生省は平成10年4月に「内分泌かく乱化学物質の健康影響に関する検討会」を発足させ当時における科学的な認識と取り組み方針について審議し「中間報告書」をまとめた。さらに国際的な枠組みや他省庁とも協力して健康影響の観点から調査研究と検討を進め、平成14年6月に「中間報告書追補⁹⁾」をまとめたが、筆者らは「中間報告書追補」がまとめられる過程で厚生科学研究「内分泌かく乱化学物質の生体影響に関する研究」を進め、低用量作用につき報告していると考えられる当時最新の重要な文献について、(i)試験条件（試験動物の供給を含む）の違い、(ii)観察条件と観察内容の違い、(iii)未解明のメカニズムによる影響の関与などにつき精査しデータベースに整理し、(i)用量 作用曲線パターン (ii) 閾値の有無、(iii)反応における逆U字現象の有無、(iv)反応における相加・相乗性の有無について問題点を抽出し検討を加えた。

「中間報告書追補」では低用量影響について、再現性

のある実験結果は得られておらず、現時点では低用量域における内分泌かく乱作用を断定することには疑問があるが、受容体を介して起こる低用量域のホルモン様作用は、高用量では受容体自体の発現の低下（ダウンレギュレーション）によって観察され難いことがある。二世世代試験や多世代試験に関する報告では多くの場合内分泌かく乱性が疑われる物質による影響は認められていない。影響が認められている事例は胎生期や新生児に限られているがこれらに着目した低用量域の影響を検出する方法が確立されていない。ジエチルスチルベストロール（DES）のような合成ホルモンで低用量域のホルモン様影響が検出されない事例があり、ホルモン活性を有する物質が再現性をもち陽性反応を示す条件が確立されておらず同一条件下で複数の試験物質を比較できる状態になっていないとした。

NEDO/産総研¹⁰⁾は比較的最近になりBPAについて詳細なリスク評価を行い、曝露評価では尿中濃度からの推計としてBPAの一日摂取量は1～6歳児が最も高く、平均で0.0012mg/kg体重/日（95パーセンタイルで0.004mg/kg体重/日）とした。ここでかなり詳細に曝露情報を集めたと見られるが、以下に記す筆者らの報告¹¹⁾は参照されていない。また毒性評価については2004年までの論文が引用されているにもかかわらず、最近多く見られる低用量での神経行動毒性の論文に関しては一切記述がない。同時期にわれわれが厚生労働科学研究で調査した報告¹²⁾ではこれらの報告について詳しく検討しているので、これらの点でNEDO/産総研の報告はBPAの詳細リスク評価として文献調査が不十分であり、十分な調査に基づいた場合にはリスク評価の結果は異なってくるのではないかと考えられた。

3. BPAの低用量影響についての筆者らの検討

筆者らは内分泌かく乱化学物質問題は科学的にもわれわれが十分検討しきれておらず、さまざまな角度からの新しい課題を提起したと考え、このうち毒性評価に関連して提示された問題について化学物質によるリスクを検討する際に留意しなければならないも基本的な点を主な焦点にすえて研究を進めてきた。ここでは「低用量影響」をBPAにおける影響の生物学的蓋然性につき筆者らが行った調査研究を紹介する。

平成13年当時までの知見を基にBPAポリマーのポリカーボネート樹脂により成型された血液透析器使用時の

BPA溶出リスクとベネフィットにつき検討した¹¹⁾。血液透析器は中空糸膜の中に血液を外側に還流液を循環させて血液中の老廃物や有害物質を濾過・除去する装置であり、腎機能障害の治療に大きな役割を果たしている。ポリカーボネートから成るホローファイバー型血液透析器に水および牛胎児血清を循環、またBPA溶出用の擬似溶媒として17.2%エタノールを用いて検討し血液透析器の使用によるBPA平均曝露レベルとして約0.86μg/回（3回/週）が試算され、この値はほぼ6ng/kg体重/日に相当した。欧州連合食品科学諮問委員会の曝露評価は0.6mg/人/日（0.0086mg/kg体重/日）の値は、過大なワーストケースシナリオによる見積りであり、食品やワイン中のBPAの全量が体内に摂取され未変化のまま標的臓器に到達することはなく、関澤らはBPAに直接曝露される可能性のある人集団として血液透析器を利用する腎機能障害患者における曝露量を実験的に6ng/kg体重/日（欧州連合食品科学諮問委員会の推定の1/40分の1）と推定したが、より実地的な状況において血中に直接入る可能性のある曝露量の推定として信頼性が高いといえる。

1982年のNTP慢性毒性試験レポートではF344ラットまたはB6C3F1マウスの雌雄にBPAは発がん性を持つという証拠は無いとしたが、試験条件下で無毒性量（NOAEL）が認められず低用量（1000ppm）雄ラット群の精巣腫瘍の発生率が有意に上昇していたことから、米国環境保護庁（US EPA）は50mg/kg/日をBPAの最小毒性量（LOAEL）と結論づけ、この値に個体差、種差および亜慢性データから慢性データへの外挿のため10という不確定性係数を採用して50μg/kg/日という経口参照量（RfD）が得られた¹³⁾。いくつかの重要な低用量影響試験報告と影響メカニズムに関する報告を検討したが、雄成熟ラット（13週令）に低用量（20μg/kg体重/日）を6日間経口投与して精巣の一日精子生産量が低下するという報告¹⁴⁾が、当時では十分な用量段階を設定した上でもっとも低用量の曝露による影響を観察した報告と考えられた。

しかし同様条件での低用量影響の報告は無くデータの再現性は保証されておらず、精子生産量に影響が見られた濃度で精巣重量は変化せず萎縮などの病理変化は観察されなかった。精子生産量の低下は用量を10 - 100倍増やしても25%程度の範囲にとどまり、生殖への有害影響と判断できるかはメカニズムの裏付けと精巣上体に貯蔵される精子数の変化や繁殖への影響などを確かめる必要

があった。さまざまな問題点はあったものの20μg/kg 体重/日を取りあえず最小影響量(最小毒性量ではなく)と考え参考値として用い、1000倍の不確実性係数(最小影響量から無影響量への外挿、種差、個体差にそれぞれ10倍づつを適用して20ng/kg 体重/日が導かれた。前記の曝露レベルは不確実性を大幅に見積もった20ng/kg 体重・日に至らず、また US EPA の RfD と大きな開きがあった。

ベネフィット要因としては、血液透析器は現在腎機能患者(145,000人)の治療に使われ救命的役割を果たしており、これまで使用されている医療具に勝る安全性と有効性が保証された器具の開発を推進する傍ら、有用性が認められ広く用いられている器具の安全レベルを保証する研究は重要である。血液透析は腎機能障害を抱える患者らにとり欠かすことができない医療処置であり医療器具を用いることにより意図せぬ有害影響が生じる可能性を的確に予測し、未然にその発生を防ぐ手だてがとられなければならないと筆者らは報告した¹⁵⁾。

引き続きビスフェノール A について多くの研究が精力的になされており、低用量影響問題に関しデータに基づいた評価が行える好個の材料として文献的な評価を行った¹²⁾。NTP が2000年の低用量影響評価ワークショップで検討した以降の2000年から2004年の5年間に報告された168件の文献について、低用量影響データの有無を確認し12名の専門家の協力を得てレビューとデータベースを作成した(表1, 2)。

その結果、この間に生殖器系への影響としては低用量作用を否定する論文が増えているが¹⁾、BPA には弱いエストロゲン様作用、抗アンドロゲン様作用、抗甲状腺ホルモン様作用のほか、従来の弱いエストロゲン様作用では説明できない作用があり²⁾、免疫系や神経系への影響、それも胎生期、授乳期暴露についての報告が急増しており、³⁾肝臓等における中間代謝産物はBPAよりも強いエストロゲン様活性を有する可能性があり⁴⁾、サルとげっ歯類で吸収・分布・代謝・排泄に違いがありヒトへの低用量でのリスクを考える上で考慮を要すると考えられた。さらに MEDLINE (2004年3月31日から2005年9月23日まで)で検索し得られた489文献から野生生物への影響や分析法に関する文献などを除外し得られた135報についても解析を進めた。神経行動影響の一例をあげると、Kubo ら¹⁶⁾はラットの胎児・乳児期に母獣の30μg/kg/日の曝露により、open-field behavior の活発化、脳内 locus coeruleus (LC) volume の増加、青斑核内の

表1 Bisphenol A の低用量影響文献調査

文献検索	
PubMed で2000-2004年発表の文献を検索・収集:	216件
水棲生物への影響分析の文献などは除外:	168件
さらに2005年も追加的に調査:	113件
データベース化	
低用量影響の有無の確認とデータの検討	
低用量影響の有無に関しクリティカルな文献の確認とデータの詳細な検討	
低用量影響の生物学的蓋然性の検討と結論の提示	
影響メカニズムと用量-反応関係の考察に基づく検討	

表2 データベースのフォーマット

文献番号:	
著者名:	
論文題名:	
出典:	
チェック項目:	1. 対象生物, 2. 影響の標的臓器, 3. 影響の種類, 4. 曝露方法, 5. 曝露時期, 6. 曝露濃度 用量段階を記入, 7. 観察された影響の種類と濃度: 8. 観察時期 9. 論文中に低用量影響への関心, 10. 試験の信頼性
論文の概要:	(200~400字)
添付資料:	文献の内容を理解する上で重要な図表
評価者のコメント:	統計的な信頼性など報告の信頼性について記述

ニューロン数の雌雄差逆転、性行動頻度の低下などを観察しており、その他の最近の研究報告を参照すると、従来、問題が指摘されてきたエストロゲン作用以外に、神経・行動面で影響の可能性が否定できず、ヒトにおけるこの方面の影響の蓋然性が十分検討されるべきであると思われる。

5. まとめ - 内分泌かく乱化学物質の低用量影響リスクを検討する上での今後の課題 -

BPA についてはここ数年胎生期、授乳期暴露による神経系への影響の報告が急増し、この点に着目して検討した。個体レベルでは生殖器系への影響に関する報告が減り周産期の一過性曝露による神経系への影響に関する報告が相対的に多い。細胞レベルではさまざまな報告があり遺伝子発現の網羅的解析も散見された。周産期は神経系の器官形成期で最もホルモン感受性が強い時期であり、行動レベルでの性差の消失と組織学的に青斑核やBed nucleusの性差の消失に関する報告があるがSDN-POA(性的二型核)神経核の大きさが影響を受けたという報告はない。NTP 長期毒性試験での体重減少の LOEL 5 mg/kg bw よりも低い曝露濃度で前記影響が観察されて

いることから、典型的なエストロゲン様作用以外に焦点をあてた毒性学的な試験と考察が必要とされている。

社会的にインパクトを与えた点で類似した面があるが、20年以上前に変異原性試験が発癌性のスクリーニングに使えるとされ、食品中の焼けこげ物質が強い変異原性を示すことから人の発癌への寄与が疑われた。その後の研究により毎日数キログラムの焼けこげ物質を食べない限りヒトの発癌はあり得ないことが示された。試験管内の実験結果からは影響の可能性の示唆は得られても本当のリスクの大きさはわからないが、同時に、変異原性に関する研究の多くは発癌メカニズムの理解に貢献した。

「内分泌かく乱化学物質」のリスクについて考えるにはまず科学的なリスク評価の基本について知ることが重要であろう。厚生労働科学研究班では、生殖系のみならず神経系、免疫系への影響を含め、高次生命機能における複雑な相互作用と、またそれを支える分子機構にメスを入れ、受容体間のクロストーク、シグナル伝達や遺伝子発現の制御と内分泌関連機能かく乱の生物学的な蓋然性について検討を重ねてきた。内分泌関連機能は環境要因、あるいは内因性のストレスに対する生体の防御や恒常性機能に深く関係している。毒作用と薬理作用の境界にもかかわり、影響の可逆性、天然の物質とりわけ食品に含まれているような生理活性物質による作用と生体恒常性の関連なども今後さらに検討されねばならない。毒性学的には試験法や適切なエンドポイントの選択とも関連し、発生段階におけるクリティカルウィンドウの問題のより精細なメカニズムを解明してゆかねばならない¹⁷⁾。最後に、毒性学およびリスク評価の立場から内分泌かく乱化学物質のリスク評価の原点について以下の諸点を確認しておく。

- (A) リスク評価は予測の科学と方法であり、リスク評価における不確実性の存在を前提に判断根拠を明確にしつつ評価を行い、不確実性についてはその要因と範囲を明示する。
- (B) 定量的に現象をとらえるとともに、試験条件および結果の限界を理解する。
- (C) 生物における知見をメカニズムの考察を基に総合的に検討し、単なる影響と有害影響を区別する。
- (D) 人におけるリスクの可能性を、人における曝露や生物学的な蓋然性の検討データに基づき検証する。

謝辞とお断り

本稿の基礎となった研究は厚生労働省の研究費により支援を受けた。ここに記して感謝する。

本稿は、筆者が第232回徳島医学会学術集会（冬期）での講演を基に「ホルモンと臨床」誌に寄稿した論文¹⁷⁾に加筆したものである。

文 献

- 1) NTP: National Toxicology Program's Report of the Endocrine Disruptors Low Dose Peer Review, National Toxicology Program/National Institute of Environmental Health Sciences, <http://ntp-server.niehs.nih.gov/htdocs/liason/Low Dose Peer Final Rpt. pdf>, August 2001, 2001
- 2) vom Saal, F. S., Timms, B. G., Montano, M. M., Palanza, P. P., *et al.*: Prostate enlargement in mice due to fetal exposure to low doses of estradiol or diethylstilbestrol and opposite effects at high doses. *Proc. Natl. Acad. Sci.*, 94 : 2056-2061, 1997
- 3) Tyl, R. W., Myers, C. B., Marr, M. C., Thomas, B. F., *et al.*: Three generation reproductive toxicity study of dietary bisphenol A in CD Sprague-Dawley rats. *Toxicol. Sci.*, 68 : 121-146, 2002
- 4) Ema, M., Fujii, S., Furukawa, M., Kiguchi, M., *et al.*: Rat two-generation reproductive toxicity study of bisphenol A. *Reprod. Toxicol.*, 15 : 505-523, 2001
- 5) IPCS: Global Assessment of the State-of-the-Science of Endocrine Disruptors, WHO/IPCS/ EDC/02. 2, World Health Organization, Geneva, 2002: 厚生労働省による邦訳紹介ウェブページ: <http://www.nihs.go.jp/edc/global-doc/index.html>
- 6) European Chemicals Bureau: European Union Risk Assessment, Volume 37 4,4'-isopropylidenediphenol (bisphenol-A) European Commission. Joint Research Centre, EUR 20843 EN, 2003
- 7) SCF: Opinion of the Scientific Committee on Food on Bisphenol A. http://europa.eu.int/comm/food/fs/sc/scf/index_en.html, 2002
- 8) Suter, G., Vermeire, T., Munns, W. R., Sekizawa, J.: Framework for the integration of health and ecological risk assessment. *Human and Ecological Risk*

- Assessment, 9(1): 281-302, 2003
- 9) 内分泌かく乱化学物質の健康影響に関する検討会中間報告追補：内分泌かく乱化学物質問題の現状と今後の取組，化学工業日報社，東京，2002，pp.384
- 10) NEDO/産総研：詳細リスク評価書シリーズ6，ビスフェノール A，NEDO 技術開発機構・産総研化学物質リスク管理研究センター共編，丸善株式会社，東京，2005，pp.267
- 11) 関澤 純，配島由二，土屋利江：ビスフェノール A 重合樹脂成型血液透析器使用のリスク・ベネフィット分析，日本リスク研究学会第14回研究発表会講演論文集，2001，pp.73-76
- 12) 関澤 純：ビスフェノール A の低用量影響評価の検討と評価情報データベースの作成，「平成16，17年度厚生労働科学研究内分泌かく乱化学物質の生体影響メカニズムに関する総合研究」報告（井上達代表），2005，2006
- 13) NTP: Carcinogenesis Bioassay of Bisphenol A (CAS No.80-05-7) in F344 Rats and B6C3F₁ Mice (Feed Study) TR-215, US DHHS, NIH, 1982
- 14) Sakaue, M., Ohsako, S., Ishimura, R., Kurosawa, S., *et al* : Bisphenol A affects spermatogenesis in the adult rat even at low dose. J. Occup. Health, 43:185-190, 2001
- 15) 関澤 純：低用量問題 - 低用量影響の生物学的蓋然性，生体統御システムと内分泌攪乱（井上達・井口泰泉編），シュプリンガーフェアラーク，東京，2005，pp.297-314
- 16) Kubo, K., Arai, O., Omura, M., Watanabe, R., *et al* : Low dose effects of bisphenol A on sexual differentiation of the brain and behavior in rats. Neurosci. Res., 45(3):345-356, 2003
- 17) 関澤 純：内分泌かく乱化学物質による低用量影響の考え方，ホルモンと臨床，54(3):209-214，2006

What are the problems of low-dose effects of endocrine disruptors?

Jun Sekizawa

Faculty of Integrated Arts and Sciences, The University of Tokushima, Tokushima, Japan

SUMMARY

Low-dose effects of endocrine disruptors has raised much concern of both experts and general public. It is partly because the word “Kankyo hormone”, used popularly in Japan as a synonym for endocrine disruptors without any scientific definition, misled people. However so called low-dose effects of the endocrine disruptors presented a new challenge to the basic notion of the threshold in toxicology, and the risk assessment of chemicals. Although hormonally active substances can potentially cause some effects at low doses, it should be addressed whether the effects are adverse to health and/or developmentally irreversible. Recently, a number of literatures reported that perinatal exposure to bisphenol A can cause neurobehavioral effects to rats and mice at low doses, which were not considered before. In this review, the author introduces new findings on low-dose effects from a research project supported by the Ministry of Health, Labor and Welfare, together with the outputs from international activities related to this subject.

Key words: endocrine disruptor, low-dose effect, neurobehavioral effect, bisphenol A, perinatal exposure